

14. 7. 2004

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 6月 25日

出願番号
Application Number: 特願 2003-181908
[ST. 10/C]: [JP 2003-181908]

出願人
Applicant(s): 小野薬品工業株式会社

REC'D 06 AUG 2004
WIPO PCT

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 7月 6日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小川

洋

【書類名】 特許願
【整理番号】 SFJP-2
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D471/12
【発明者】
【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5番 2号
小野薬品工業株式会社
【氏名】 長谷川 知之
【発明者】
【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5番 2号
小野薬品工業株式会社
【氏名】 松井 敏明
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1番 1号 小野薬品工業
株式会社
【氏名】 斎藤 哲二
【発明者】
【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町桜井三丁目 1番 1号 小野薬品工業
株式会社
【氏名】 小櫃 徹夫
【発明者】
【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5番 2号
小野薬品工業株式会社
【氏名】 岡本 征己
【発明者】
【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目 5番 2号
小野薬品工業株式会社
【氏名】 玄番 勇一

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町山岸テクノポート一丁目5番2号
小野薬品工業株式会社

【氏名】 三上 豊

【特許出願人】

【識別番号】 000185983

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区道修町二丁目1番5号

【氏名又は名称】 小野薬品工業株式会社

【代表者】 松本 公一郎

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 029595

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ピラゾロピリミジン化合物のメタンスルホン酸塩、その結晶
およびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項1】 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩。

【請求項2】 粉末X線回折スペクトルにおける回折角2θが、8.96、12.70、13.69、14.98、15.74、16.38、17.63、18.98、19.71、20.49、21.37、22.26、22.88、23.76、24.70、25.79、26.57であることを特徴とする、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩の結晶。

【請求項3】 粉末X線回折スペクトルが図3に示される粉末X線回折スペクトルであることを特徴とする請求項2に記載の結晶。

【請求項4】 赤外吸収スペクトルにおいて、1652、1595、1549、1220、1168、1141、1115、1034、790、766、548、533、522 cm⁻¹に吸収を有することを特徴とする、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩の結晶。

【請求項5】 赤外吸収スペクトルが図4に示される赤外吸収スペクトルであることを特徴とする請求項4に記載の結晶。

【請求項6】 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンと、メタンスルホン酸とを反応させることを特徴とする8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1

， 5-a] ピリミジン メタンスルホン酸塩の製造方法。

【請求項7】 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩を含有してなる注射剤。

【請求項8】 溶解補助剤および/またはpH調整剤を含有する請求項7に記載の注射剤。

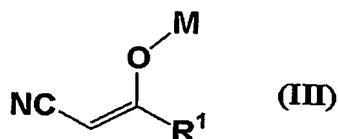
【請求項9】 均一系触媒の存在下、一般式(II)

【化1】

Ar-X (II)

(式中、Arは置換基を有していてよいベンゼン、ナフタレン、ピリジン、1,3-ジオキソインダンまたはベンゾチアジアゾール環を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。) で示される化合物と、一般式(III)

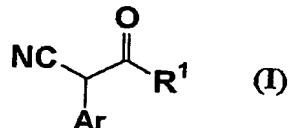
【化2】



(式中、R¹は(i)C1-8アルキル、(ii)C2-8アルケニル、(iii)C2-8アルキニル、(iv)CF₃、(v)C3-10の単環もしくは二環式炭素環、(vi)1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含む3-10員の単環もしくは二環式複素環、(vii)トリフルオロメチル、NR₃R₄ (基中、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、(i)水素原子、(ii)C1-4アルキル、(iii)C3-10の単環もしくは二環式炭素環、(iv)1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環、または(v)C3-10の単環もしくは二環式炭素環で、もしくは1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環で置換されたC1-4アルキルを表わす。)、OR₅ (基中、R⁵は(i)水素原子、(ii)C

1-4アルキル、(iii)C5-6の炭素環、(iv)1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環、または(v)C5-6の炭素環もしくは1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環で置換されたC1-4アルキルを表わす。)、S(O)_nR₆ (基中、nは0、1または2を表わし、R₆は(i)C1-4アルキル、(ii)C5-6の炭素環、(iii)1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環、または(iv)C5-6の炭素環もしくは1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環で置換されたC1-4アルキルを表わす。)、COR₅、COOR₅、CONR₃R₄、C₃₋₁₀の単環もしくは二環式炭素環、および1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基1-2個で置換されたC1-4アルキルを表わし、Mは金属を表わす。)で示される化合物とを反応させることを特徴とする、一般式(I)

【化3】



(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物の製造方法。

【請求項10】 均一系触媒がパラジウム系の均一系触媒である請求項9に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩、その結晶、その製造方法またはその中間体の製造方法に関する。

【0002】

【発明の背景および従来の技術】

コルチコトロピン放出因子 (Corticotropin Releasing Factor: C R F) は、1981年にヒツジ視床下部から単離された41個のアミノ酸ペプチドである。このC R Fは視床下部から放出され、脳下垂体からの副腎皮質ホルモン (A C T H) の分泌調節を担っていることが示唆された [Science, 218, 377-379(1982)]。

【0003】

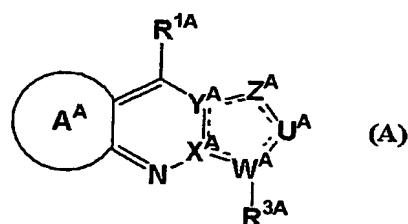
C R Fの刺激によって分泌されたA C T Hは、副腎皮質からのコルチゾールの分泌を刺激しており、生殖、成長、胃腸機能、炎症、免疫系、神経系等に対する全身的な作用に関連する。よって、C R Fはこれらの機能の調節因子として働くと考えられている。これらよりC R Fの中枢神経系や精神神経系疾患、また末梢臓器の疾患への関与が注目されている。

【0004】

WO02/053565号パンフレットには、一般式 (A)

【0005】

【化4】



【0006】

(式中、X^AおよびY^Aはそれぞれ独立して、炭素原子または窒素原子を表わし(ただし、二つは同時に窒素原子を表わさない。)、W^Aは炭素原子または窒素原子を表わし、U^AおよびZ^Aはそれぞれ独立して、C R 2 A、N R 1 3 A、窒素原子、酸素原子、硫黄原子、C=OまたはC=Sを表わし、R^{2 A}は(i)水素原子、(ii)C 1-8アルキル、(iii)C 2-8アルケニル、(iv)C 2-8アルキニル、(v)ハロゲン原子、(vi)C F 3、(vii)シアノ、(viii)ニトロ、(ix)N R 9 A R 1 0 A、(x)O R 1 1 A、(xi)S H、(xii)S(O)_n A R 1 2 A、(xiii)C O R 1 1 A、(xiv)C O O R 1 1 A、(xv)C O N R 9 A R 1 0 A、(

xvi) C 3-10 の単環もしくは二環式炭素環、(xvii) 1-4 個の窒素原子、1-2 個の酸素原子および／または 1-2 個の硫黄原子を含有する 3-10 員の単環もしくは二環式複素環、または(xviii) 置換されている C 1-4 アルキルを表わし、

【0007】

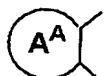
【化5】

【0008】

は単結合または二重結合を表わし、

【0009】

【化6】



【0010】

は C 1-4 アルキル、C 1-4 アルコキシ、ハロゲン原子および C F 3 から選ばれる基 1-3 個で置換されているか、もしくは無置換の C 4-6 炭素環、または窒素原子、酸素原子または硫黄原子を少なくとも 1 個含有する 4-6 員の複素環を表わし、

R 1 A は (i) 置換もしくは無置換の C 1-8 アルキル、(ii) 置換もしくは無置換の C 2-8 アルケニル、(iii) 置換もしくは無置換の C 2-8 アルキニル、(iv) N R 4 A R 5 A、(v) O R 6 A、(vi) S H、(vii) S (O) n R 7 A、(viii) C O R 6 A、(ix) C O O R 6 A、(x) C O N R 4 A R 5 A、(xi) N R 8 A C O R 6 a A、(xii) N R 8 A C O O R 6 A、(xiii) N R 8 A C O N R 4 A R 5 A、(xiv) 置換もしくは無置換の C 3-15 の単環もしくは二環式炭素環、または(xv) 置換もしくは無置換の 1-4 個の窒素原子、1-2 個の酸素原子および／または 1-2 個の硫黄原子を含有する 3-15 員の単環もしくは二環式複素環を表わす。) で示される化合物が、C R F 拮抗作用を有する旨の記載がある（特許文献 1 参照）。

【0011】

さらに上記パンフレット中に、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3

-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペ
ンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン塩酸塩が記載されている。

【0012】

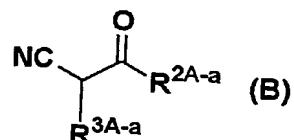
【特許文献1】

国際公開第02/053565号パンフレット

一方、上記パンフレットには一般式(A)で示される化合物の中間体として、一般式(B)

【0013】

【化7】



【0014】

(式中、R^{2A-a}は(i)水素原子、(ii)C₁₋₈アルキル、(iii)C₂₋₈アルケニル、(iv)C₂₋₈アルキニル、(v)ハロゲン原子、(vi)CF₃、(vii)シアノ、(viii)ニトロ、(ix)NR_{9A}R_{10A}、(x)OR_{11A}、(xi)SH、(xii)S(O)_nR_{12A}、(xiii)COR_{11A}、(xiv)COOR_{11A}、(xv)CONR_{9A}R_{10A}、(xvi)C₃₋₁₀の単環もしくは二環式炭素環、(xvii)1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環、または(xviii)置換されているC₁₋₄アルキルを表わすが、OH、シアノ、=N-OR_{11A}またはそれらを含有する基は表わさず、R^{3A-a}は(i)置換されているC₅₋₁₀の単環もしくは二環式炭素環、または(ii)置換されている1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する5-10員の単環もしくは二環式複素環を表わすが、それらの基中にOH、シアノ、=N-OR_{11A}またはそれらを含有する基を表わさない。)で示される化合物が記載されている。

【0015】

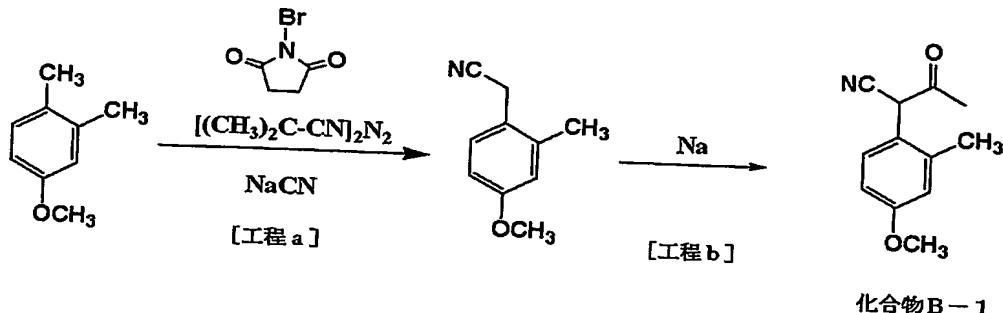
一般式(B)で示される化合物のうち、1-シアノ-1-(2-メチル-4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン(化合物B-1)、および1-シアノ-

1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル) プロパン-2-オン (化合物B-2) が参考例として記載され、またそれらは以下の反応工程式AおよびBに示す方法によって製造されることが示されている。

【0016】

【化8】

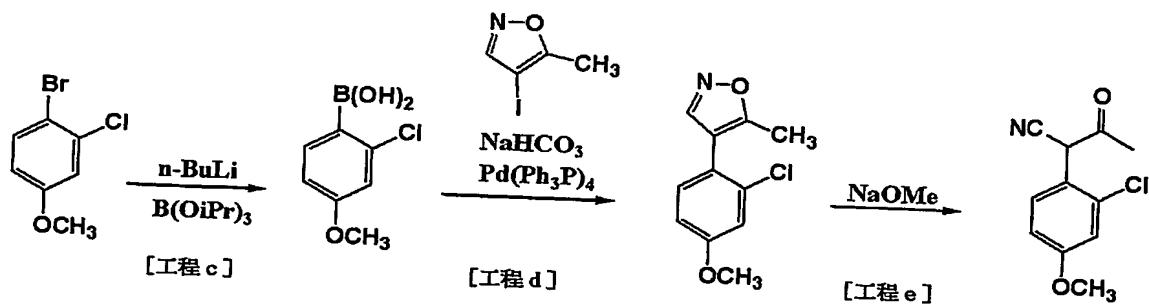
反応工程式A



【0017】

【化9】

反応工程式B



【0018】

【工程a】は、四塩化炭素中、1,2-ジメチル-4-メトキシベンゼンと、N-プロモスクシイミドおよび2,2'-アゾビスイソブチロニトリルとを反応させ、その後さらにシアノ化ナトリウムと反応させて行われる。

【0019】

【工程b】は、酢酸エチル中、工程aで得た化合物と金属ナトリウムとを反応させて行われる。

【0020】

【工程c】は、テトラヒドロフラン中、n-ブチルリチウムの存在下、3-クロロ-4-ブロモアニソールと、ホウ酸トリイソプロピルとを反応させて行われる。

【0021】

【工程d】は、ジメトキシエタン／水の混合溶媒中、炭酸水素ナトリウムおよびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムの存在下、工程cで得た化合物と4-ヨード-5-メチルイソキサゾールとを反応させて行われる。

【0022】

【工程e】は、メタノール中、工程dで得た化合物とナトリウムメトキシドとを反応させて行われる。

【0023】

【発明が解決しようとする課題】

WO02/053565号パンフレットには、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン塩酸塩が具体的な化合物として記載されている。しかし、この塩酸塩化合物は熱安定性が悪く、ある温度以上で塩酸の脱離が起こった。また、結晶性も悪く、その結晶取得率は大変低いものであった。

【0024】

このように熱安定性に劣り、かつ結晶取得率が低い塩酸塩化合物は、安定供給が困難であったり、その製剤の製造過程において加熱が必要な場合には困難を生じるため、医薬品原薬としては望ましくないものであった。

【0025】

一方、上記パンフレットに記載されている一般式(B)で示される中間体の製造方法のうち、反応工程式A中の【工程b】の金属ナトリウムを用いる反応は、強アルカリでの反応のため特殊な設備を必要とし、工業的生産には不向きであった。また、【工程a】および【工程b】の2工程での、化合物B-1の合計収率は59%と低いものであった。

【0026】

反応工程式Bに示される反応中、[工程d]で用いている4-ヨード-5-メチルイソキサゾールは、その合成原料であるメチルイソキサゾールを大量に入手することが困難であり、工業的生産には不適当な化合物であった。また化合物B-2を製造するには3工程を要する上、その合計収率は27%と低いものであった。

【0027】

このように上記パンフレットに記載の製造方法は工程数の多さ、目的物の収率の低さおよび工業的生産性に劣るという問題を有する製造方法であった。

【0028】

【課題を解決するための手段】

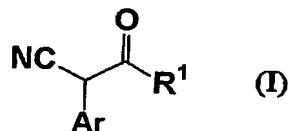
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意研究を行なった結果、新規な8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩またはその新規な結晶が目的を達成することを見出した。

【0029】

さらに、本発明者らは医薬品として有用な8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩の製造中間体である一般式(I)

【0030】

【化10】



【0031】

(式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。)で示される化合物を、均一系触媒下、一般式(II)



【0032】

【化11】

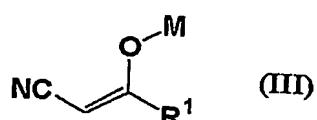
Ar—X (II)

【0033】

(式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)

【0034】

【化12】



【0035】

(式中、全ての記号は後記と同じ意味を表わす。) で示される化合物を反応させることで、1工程で効率よく、かつ高い収率で得ることができる製造方法を見出した。

【0036】

【発明の開示】

すなわち、本発明は、

- (1) 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩、
- (2) 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩の結晶、
- (3) 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンと、メタンスルホン酸とを反応させることを特徴とする8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピ

リミジン メタンスルホン酸塩の製造方法、

(5) 8-(3-ペニチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩を含有してなる注射剤、および
(4) 均一系触媒の存在下、一般式 (II)

【0037】

【化13】

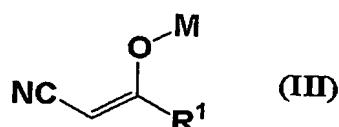
Ar—X (II)

【0038】

(式中、Arは置換基を有していてもよいベンゼン、ナフタレン、ピリジン、1,3-ジオキソインダンまたはベンゾチアジアゾール環を表わし、Xはハロゲン原子を表わす。) で示される化合物と、一般式 (III)

【0039】

【化14】



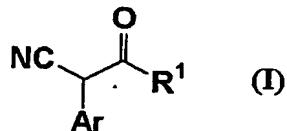
【0040】

(式中、R¹は(i)C1-8アルキル、(ii)C2-8アルケニル、(iii)C2-8アルキニル、(iv)CF₃、(v)C3-10の単環もしくは二環式炭素環、(vi)1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含む3-10員の単環もしくは二環式複素環、(vii)トリフルオロメチル、NR₃R₄ (基中、R³およびR⁴はそれぞれ独立して、(i)水素原子、(ii)C1-4アルキル、(iii)C3-10の単環もしくは二環式炭素環、(iv)1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環、または(v)C3-10の単環もしくは二環式炭素環で、もしくは1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環で置換されたC1-4アルキルを表わす。)、OR₅ (基中、R⁵は(i)水素原子、(ii)C

1-4アルキル、(iii)C5-6の炭素環、(iv)1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環、または(v)C5-6の炭素環もしくは1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環で置換されたC1-4アルキルを表わす。)、S(O)_nR⁶ (基中、nは0、1または2を表わし、R⁶は(i)C1-4アルキル、(ii)C5-6の炭素環、(iii)1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環、または(iv)C5-6の炭素環もしくは1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5または6員の複素環で置換されたC1-4アルキルを表わす。)、COR⁵、COOR⁵、CONR³R⁴、C₃-10の単環もしくは二環式炭素環、および1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基1-2個で置換されたC1-4アルキルを表わし、Mは金属を表わす。)で示される化合物とを反応させることを特徴とする、一般式(I)

【0041】

【化15】



【0042】

(式中、全ての記号は前記と同じ意味を表わす。)で示される化合物の製造方法に関する。

【0043】

本発明の8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩(以下、化合物(1)と略す。)は、これまで全く存在しない新規な化合物である。

【0044】

また、驚くべきことに化合物(1)は、熱安定性に大変優れた化合物であった

。それは、示差走査熱量測定（DSC）の結果により証明された。化合物（1）のDSCチャートを図1に示す。図1から、化合物（1）は196.1℃に吸熱ピークを有する熱安定性に優れた化合物であることがわかる。

【0045】

一方、WO02/053565号パンフレットに記載の8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン塩酸塩のDSCチャートを図2に示す。図2は、図1のように一定のスペクトル値を示すことがなく、40℃付近で一度大きな変化を生じ、50℃を越えて徐々に変化を生じている。

【0046】

上記の結果から、塩酸塩は熱に不安定な化合物であるが、本発明のメタンスルホン酸塩は熱安定性に大変優れた化合物であることがわかる。塩の違いが、熱安定性にこのように大きく影響することは大変驚くべきことであり、容易に想到できるものではなかった。

【0047】

さらに、本化合物は溶解性、体内動態にも大変優れる。また、その結晶取得率が大変高い化合物でもあり、医薬品原薬として工業的生産に大変優れた化合物である。後述する実施例では、98%という高い取得率で本発明の化合物（1）を得ることができた。

【0048】

このような優れた特性を有する本発明の化合物（1）は、安定的に供給することが可能であり、工業的生産に優れ、また製剤形成性にも大変すぐれた化合物である。

【0049】

製剤としては、例えば、経口投与のための内服用固形剤、内服用液剤および、非経口投与のための注射剤、外用剤、坐剤等が挙げられる。

【0050】

経口投与のための内服用固形剤には、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤

等が含まれる。カプセル剤には、ハードカプセルおよびソフトカプセルが含まれる。

【0051】

このような内服用固形剤においては、活性物質はそのままか、または賦形剤（ラクトース、マンニトール、グルコース、微結晶セルロース、デンプン等）、結合剤（ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等）、崩壊剤（纖維素グリコール酸カルシウム等）、滑沢剤（ステアリン酸マグネシウム等）、安定剤（例えば、酸化防止剤（例えば、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸））、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート類（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80）、マクロゴル類（例えば、マクロゴル200、マクロゴル400、マクロゴル1000、マクロゴル1500、マクロゴル4000、マクロゴル6000、マクロゴル20000）、エタノール、グリセリン、カルボキシメチルセルロース）等と混合され、常法に従って製剤化して用いられる。また、必要によりコーティング剤（白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート等）で被覆していてもよいし、また2以上の層で被覆していてもよい。さらにゼラチンのような吸収されうる物質のカプセルも包含される。

【0052】

経口投与のための内服用液剤は、薬剤的に許容される水剤、懸濁剤、乳剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。このような液剤においては、活性物質が、一般的に用いられる希釈剤（精製水、エタノールまたはそれらの混液等）に溶解、懸濁または乳化される。さらにこの液剤は、湿润剤、懸濁化剤、乳化剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、保存剤、緩衝剤等を含有していてもよい。

【0053】

非経口投与のための注射剤としては、溶液、懸濁液、乳濁液および用時溶剤に溶解または懸濁して用いる固形の注射剤を包含する。注射剤は、活性物質を溶剤に溶解、懸濁または乳化させて用いられる。溶剤として、例えば注射用蒸留水、

生理食塩水、植物油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノールのようなアルコール類等およびそれらの組み合わせが用いられる。さらにこの注射剤は、安定剤（例えば、酸化防止剤（例えば、亜硫酸塩、ピロ亜硫酸ナトリウム、アスコルビン酸））、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸、ポリソルベート類（例えば、ポリソルベート20、ポリソルベート60、ポリソルベート65、ポリソルベート80）、マクロゴール類（例えば、マクロゴール200、マクロゴール400、マクロゴール1000、マクロゴール1500、マクロゴール4000、マクロゴール6000、マクロゴール20000）、エタノール、グリセリン、カルボキシメチルセルロース）、pH調整剤（例えば、塩酸、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酒石酸、コハク酸、アルギニン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム）、懸濁化剤、乳化剤、無痛化剤（例えば、クロロブタノール、クレアチニン、イノシトール）、緩衝剤（例えば、リン酸、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウム）、保存剤（例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル）等を含んでいてもよい。これらは最終工程において滅菌するか無菌操作法によって製造、調製される。また無菌の固形剤、例えば凍結乾燥品を製造し、その使用前に無菌の注射用蒸留水または他の溶剤、例えば生理食塩水、5%グルコース溶液等に溶解して使用することもできる。

【0054】

非経口投与のための外用剤としては、例えば、軟膏剤、ゲル剤、クリーム剤、湿布剤、貼付剤、リニメント剤、噴霧剤、吸入剤、スプレー剤、点眼剤、および点鼻剤等が含まれる。これらは活性物質を含み、公知の方法または通常使用されている処方により製造、調製される。

【0055】

非経口投与のためその他の剤形としては、ひとつまたはそれ以上の活性物質を含み、常法により処方される直腸内投与のための坐剤および腔内投与のためのペ

ッサリー等が含まれる。

【0056】

本発明の化合物（1）は、後記する製造方法によって製造することができる。
またこの製造方法によって製造した化合物（1）は新規な結晶であった。

【0057】

その結晶は、以下のデータによって特徴づけられる。具体的には、Cu-K α 線を照射して得られた粉末X線回折スペクトルが図3に示され、また、以下の表1で示される回折角（2 θ ）および相対強度のデータによって特徴づけられる。

【0058】

【表1】

表1

回折角（2 θ ）	相対強度
8.96	44
12.70	13
13.69	21
14.98	10
15.74	20
16.38	13
17.63	44
18.98	19
19.71	45
20.49	32
21.37	99
22.26	32
22.88	31
23.76	40
24.70	27
25.79	100
26.57	22

【0059】

また、ATR法で測定された赤外吸収（IR）スペクトルは図4に示され、また1652、1595、1549、1220、1168、1141、1115、

1034、790、766、548、533、522 cm⁻¹の吸収ピークによつても特徴づけられる。

【0060】

さらに、そのDSCスペクトルは図1に示され、196.1℃の吸熱ピークによつても特徴づけられる。

【0061】

化合物(1)の結晶は、本明細書に記載の物理化学的性質によって特定されるものであるが、各スペクトルデータはその性質上多少変わり得るものであるから、厳密に解されるべきではない。

【0062】

例えば、粉末X線回折スペクトルデータの性質上、結晶の同一性の認定においては、回折角(2θ)や全体的なパターンが重要であり、相対強度は結晶成長の方向、粒子の大きさ、測定条件によって多少変わり得る。IRスペクトルにおいても、結晶の同一性の認定においては、全体的なパターンが重要であり、測定条件によって多少変わり得る。また、DSCスペクトルにおいても、結晶の同一性の認定においては、全体的なパターンが重要であり、測定条件によって多少変わり得る。

【0063】

したがつて、本発明の化合物(1)の結晶の粉末X線回折スペクトル、IRスペクトルまたはDSCスペクトルのデータとパターンが全体的に類似するものは、本発明の化合物(1)の結晶に含まれるものである。

【0064】

本発明の化合物(1)の結晶は熱以外に、湿度および光に対しても安定であった。

【0065】

一方、一般式(I)で示される化合物は、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンメタンスルホン酸塩を製造する上で、重要な中間体化合物である。

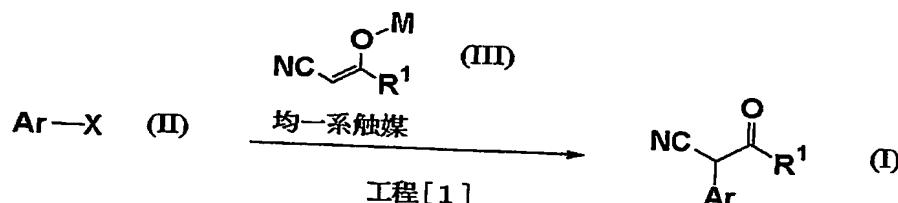
【0066】

本発明の一般式 (I) で示される化合物の製造方法は、先行技術が有する問題点を解決した効率的で、かつ高収率で目的化合物を得ることができる製造方法である。以下に本発明の製造方法を反応工程式1として示す。

【0067】

【化16】

反応工程式1



【0068】

反応工程式1中、すべての記号は前記と同じ意味を表わす。

【0069】

本発明の製造方法によると、一般式 (II) で示される化合物から1工程で一般式 (I) で示される化合物を製造することができる。

【0070】

工程 [1] は、有機溶媒中（例えば、1, 2-ジメトキシエタン、ジグリム、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、シクロペンチルメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン）中、塩基（例えば、ナトリウム *t*-ブトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、リチウム *t*-ブトキシド、水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸リチウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム）存在下、均一系触媒を用いて、70°C～120°Cで行われる。

【0071】

本発明の製造方法は、各試薬の入手の容易さ、反応が1工程、高収率で目的化合物を取得できることから、今までにない工業的生産性に大変優れた方法である。

【0072】

本発明で用いる均一系触媒とは、パラジウム系の均一系触媒が好ましく、例えば、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、酢酸パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、塩化パラジウムが挙げられる。またその使用量は触媒量であり、好ましくは原料に対して0.1～20mol%であり、より好ましくは0.25～10mol%であり、特に好ましくは0.25～5mol%の量である。

【0073】

また、本発明で用いる均一系触媒は均一系触媒のみ、もしくは均一系触媒と配位子とを組み合わせ使用しても構わない。配位子としては、トリフェニルホスフイン、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチル、9,9'-ジメチル-4,5-ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン、1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン、1,3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、1,4-ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン、トリ-2-m-トリルホスフィン、トリ-p-トリルホスフィン、トリ-o-トリルホスフィン、トリス（2-メトキシフェニル）ホスフィン、トリス（3-メトキシフェニル）ホスフィン、トリス（4-メトキシフェニル）ホスフィン、1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）ベンゼン、トリメチルシリルホスフィン、トリス（4-フルオロフェニル）ホスフィン、トリス（ペンタフルオロフェニル）ホスフィン、シクロヘキシルジフェニルホスフィン、ジシクロヘキシルフェニルホスフィン、トリス（3-スルホフェニル）ホスフィン 3塩酸塩、ビス（2-ジフェニルホスフィノフェニル）エーテル、シス-1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エチレン、ジフェニル ペンタフルオロフェニル ホスフィン、2-（ジ-t-ブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニルが挙げられる。好ましい配位子は、1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン、トリ-2-m-トリルホスフィン、トリ-p-トリルホスフィン、2,2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1,1'-ビナフチルである。

【0074】

本発明で用いる均一系触媒、もしくは均一系触媒と配位子との組合せとしては、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウムのみ、酢酸パラジウムと1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、酢酸パラジウムとトリ-2-m-トリルホスフィン、酢酸パラジウムとトリ-p-トリルホスフィン、酢酸パラジウムと2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムと1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムとトリ-2-m-トリルホスフィン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムとトリ-p-トリルホスフィン、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウムと2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチルが好ましい。

【0075】

本発明中、水酸基、カルボキシル、SHまたはアミノを置換基として有する化合物を用いて反応を行う場合、相応しい保護基で保護された水酸基、カルボキシル、SHまたはアミノを有する化合物を用い、脱保護反応を使い分けることにより目的の化合物を製造しても構わない。

【0076】

カルボキシル基の保護基としては、例えばメチル基、エチル基、アリル基、tert-ブチル基、トリクロロエチル基、ベンジル(Bn)基、フェナシル基、p-メトキシベンジル基、トリチル基、2-クロロトリチル基またはそれらの構造が結合した固相担体等が挙げられる。

【0077】

水酸基の保護基としては、例えば、メチル基、トリチル基、メトキシメチル(MOM)基、1-エトキシエチル(EE)基、メトキシエトキシメチル(MEM)基、2-テトラヒドロピラニル(THP)基、トリメチルシリル(TMS)基、トリエチルシリル(TES)基、tert-ブチルジメチルシリル(TBDM)基、tert-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基、アセチル(Ac)基、ピバロイル基、ベンゾイル基、ベンジル(Bn)基、p-メトキシベンジル基、アリルオキシカルボニル(Aloc)基、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)基等が挙げられる。

【0078】

アミノ基およびアミジノ基の保護基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、tert-ブロキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル (Alioc) 基、1-メチル-1-(4-ビフェニル)エトキシカルボニル (Bpoc) 基、トリフルオロアセチル基、9-フルオレニルメトキシカルボニル基、ベンジル (Bn) 基、p-メトキシベンジル基、ベンジルオキシメチル (BOM) 基、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル (SEM) 基等が挙げられる。

【0079】

チオール基の保護基としては、例えばベンジル基、メトキシベンジル基、メトキシメチル (MOM) 基、2-テトラヒドロピラニル (THP) 基、ジフェニルメチル基、アセチル (Ac) 基が挙げられる。

【0080】

カルボキシル基、水酸基、またはアミノ基の保護基としては、上記した以外にも容易にかつ選択的に脱離できる基であれば特に限定されない。例えば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, New York, 1999に記載されたものが用いられる。

【0081】

本発明中、「置換基を有していてもよいベンゼン、ナフタレン、ピリジン、1,3-ジオキソインダンまたはベンゾチアジアゾール環」における「置換基」としては、(a)C1-8アルキル、(b)C2-8アルケニル、(c)C2-8アルキニル、(d)ハロゲン原子、(e)トリフルオロメチル、(f)トリフルオロメトキシ、(g)シアノ、(h)ニトロ、(j)NR3R4、(k)OR5、(l)SH、(m)S(O)nR6、(n)COR5、(o)COOR5、(p)CONR3R4、(q)NR7COR5、(r)NR7COOR5、(s)NR3CONR3R4、(t)C3-10の単環もしくは二環式炭素環、(u)1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環、(v)ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、ニトロ、NR3R4、OR5、=N-OR5、SH、S(O)nR6、COR5、COOR5、CONR3R4、C3-10の単環もしくは二環式炭素環、および1-4個の窒素

原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基1-2個で置換されているC1-4アルキルが挙げられる。

【0082】

R³、R⁴、R⁵、R⁶およびnは前記と同じ意味を表わす。

【0083】

R⁷は(i)水素原子、(ii)C1-8アルキル、(iii)C2-8アルケニル、(iv)C2-8アルキニル、(v)C3-10の単環もしくは二環式炭素環、(vi)1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環、または(vii)ハロゲン原子、CF₃、OCF₃、シアノ、ニトロ、NR³R⁴、OR⁵、=N-OR⁵、SH、S(O)_nR⁶、COR⁵、COOR⁵、CONR³R⁴、C3-10の単環もしくは二環式炭素環、および1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基1-2個で置換されているC1-4アルキルを表わす。

【0084】

本発明中、「置換基を有していてもよいベンゼン、ナフタレン、ピリジン、1,3-ジオキソインダンまたはベンゾチアジアゾール環」における好ましい置換基としては、C1-8アルキル、ハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、NR^{3a}R^{4a}、(基中、R^{3a}およびR^{4a}はそれぞれ独立して、水素原子またはC1-4アルキルを表わす。)、OR^{5a}(基中、R^{5a}は水素原子またはC1-4アルキルを表わす。)、S(O)_nR^{6a}(基中、R^{6a}はC1-4アルキルを表わす。)、CHO、COOR^{5a}、CONR^{3a}R^{4a}、C3-7シクロアルキル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、またはハロゲン原子、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、シアノ、NR^{3a}R^{4a}、OR^{5a}、CHO、COOR^{5a}、CONR^{3a}R^{4a}、C3-7シクロアルキル、フェニル、ナフチル、フリル、チエニル、ピロリルおよびピリジルから選ばれる基1-2個で置換されているC1-4アルキルが挙げられる。

【0085】

本発明中、好ましいA_rは上記置換基を有していてもよいベンゼン、ピリジンまたはベンゾチアジアゾール環である。

【0086】

本発明中、Xが表わすハロゲン原子とは塩素、臭素、フッ素およびヨウ素であり、塩素または臭素が好ましい。

【0087】

本発明中、Mが表わす金属とはナトリウム、カリウム、リチウムが挙げられ、ナトリウムが好ましい。

【0088】

本発明中、好ましいR¹は(i)C1-8アルキル、(ii)C2-8アルケニル、(iii)C2-8アルキニル、(iv)トリフルオロメチル、NR³R⁴、OR⁵、S(O)_nR⁶、COR⁵、COOR⁵、CONR³R⁴、C3-10の単環もしくは二環式炭素環、および1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環から選ばれる基1-2個で置換されたC1-4アルキルある。

【0089】

特に、R¹は-CH₂-R²で表わされる基が好ましい。基中、R²は(i)C1-7アルキル、(ii)C2-7アルケニル、(iii)C2-7アルキニル、(iv)トリフルオロメチル、NR^{3a}R^{4a}、OR^{5a}、S(O)_nR^{6a}、COR^{5a}、COOR^{5a}、CONR^{3a}R^{4a}、C3-10の単環もしくは二環式炭素環、あるいは1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環、またはそれらによって置換されたメチレン基を表わす。特に、R²として(i)C1-7アルキル、(ii)トリフルオロメチル、OR^{5a}、S(O)_nR^{6a}、C3-7シクロアルキル、フェニル、フリル、チエニル、ピロリルあるいはピリジル、またはそれらによって置換されたメチレン基が好ましい(基中、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}およびR^{6a}は前記と同じ意味を表わす。)。

【0090】

本明細書中で用いるC1-4アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル基およびこれらの異性体を意味する。

【0091】

本明細書中で用いるC1-8アルキルとは、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。

【0092】

本明細書中で用いるC2-8アルケニルとは、1-3個の二重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、ヘプタジエニル、オクテニル、オクタジエニル基等が挙げられる。

【0093】

本明細書中で用いるC2-8アルキニルとは、1-3個の三重結合を有するエチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル基およびこれらの異性体を意味する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘキサジエニル、ヘプチニル、ヘプタジエニル、オクチニル、オクタジエニル基等が挙げられる。

【0094】

本明細書中で用いるハロゲン原子とはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素である。

【0095】

本明細書中で用いるC5-6炭素環とは、C5-6の炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン環等が挙げられる。

【0096】

本明細書中で用いるC3-7シクロアルキルとはシクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン環である。

【0097】

本明細書中で用いるC3-10の単環もしくは二環式炭素環には、C3-10の単環もしくは二環式炭素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペニタジエン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、ペンタレン、インデン、ナフタレン、アズレン、パーアヒドロペンタレン、インダン、パーアヒドロインデン、テトラヒドロナフタレン、パーアヒドロナフタレン、パーアヒドロアズレン環等が挙げられる。

【0098】

本明細書中で用いる1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5-6員の複素環には、1-2個の窒素原子、1個の酸素原子および/または1個の硫黄原子を含有する5-6員の複素環アリール、またはその一部もしくは全部が飽和したものが含まれる。例えば、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、フラン、ピラン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピロリン、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、ピペラジン、パーアヒドロピリミジン、パーアヒドロピリダジン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロチアイン、モルホリン、チオモルホリン等が挙げられる。

【0099】

本明細書中で用いる1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環には、1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の単環もしくは二環式複素環アリール、またはその一部もしくは全部飽和したものが含まれる。

【0100】

前記した1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の

硫黄原子を含有する3-10員の单環もしくは二環式複素環アリールとしては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、アゼピン、ジアゼピン、フラン、ピラン、オキセピン、チオフェン、チアイン(チオピラン)、チエピン、オキサゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサジン、オキサジアジン、オキサゼピン、オキサジアゼピン、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾール、チアジン、チアジアジン、チアゼピン、チアジアゼピン、インドール、イソインドール、インドリジン、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、イソベンゾチオフェン、インダゾール、キノリン、イソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、ベンゾオキサゾール、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾフラザン、ベンゾチアジアゾール、ベンゾトリアゾール環等が挙げられる。

【0101】

前記した1-4個の窒素原子、1-2個の酸素原子および/または1-2個の硫黄原子を含有する3-10員の单環もしくは二環式複素環アリールの一部もしくは全部飽和したものとしては、アジリジン、アゼチン、アゼチジン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、トリアゾリン、トリアゾリジン、テトラゾリン、テトラゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリミジン、テトラヒドロピリミジン、パーヒドロピリミジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、パーヒドロピリダジン、ジヒドロアゼピン、テトラヒドロアゼピン、パーヒドロアゼピン、ジヒドロジアゼピン、テトラヒドロジアゼピン、パーヒドロジアゼピン、オキシラン、オキセタン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、ジヒドロオキセピン、テトラヒドロオキセピン、パーヒドロオキセピン、チイラン、チエタン、ジヒドロチオフェン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチアイン(ジヒドロチオピラン)、テトラヒドロチアイン(テトラヒドロチオピラン)、ジヒドロチエピン、テトラヒドロチエピン、パーヒドロチエピン

、オキサゾリン（ジヒドロオキサゾール）、オキサゾリジン（テトラヒドロオキサゾール）、ジヒドロイソオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、オキサジアゾリン（ジヒドロオキサジアゾール）、オキサジアゾリジン（テトラヒドロオキサジアゾール）、チアゾリン（ジヒドロチアゾール）、チアゾリジン（テトラヒドロチアゾール）、ジヒドロイソチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、モルホリン、チオモルホリン、インドリン、イソインドリン、ジヒドロベンゾフラン、パーヒドロベンゾフラン、ジヒドロイソベンゾフラン、パーヒドロイソベンゾフラン、ジヒドロベンゾチオフェン、パーヒドロベンゾチオフェン、ジヒドロイソベンゾチオフェン、パーヒドロイソベンゾチオフェン、ジヒドロインダゾール、パーヒドロインダゾール、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、パーヒドロキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、パーヒドロイソキノリン、ジヒドロフタラジン、テトラヒドロフタラジン、パーヒドロフタラジン、ジヒドロナフチリジン、テトラヒドロナフチリジン、パーヒドロナフチリジン、ジヒドロキノキサリン、テトラヒドロキノキサリン、パーヒドロキノキサリン、ジヒドロキナゾリン、テトラヒドロキナゾリン、パーヒドロキナゾリン、ジヒドロシンノリン、テトラヒドロシンノリン、パーヒドロシンノリン、ジヒドロベンゾオキサゾール、パーヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾイミダゾール、パーヒドロベンゾイミダゾール、ジオキソラン、ジオキサン、ジオキサジン、ジオキサインダン、クロマン、イソクロマン環等が挙げられる。

【0102】

本発明において、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンのメタンスルホン酸塩以外の熱安定性に優れた塩としては、トシリ酸塩、カンファースルホン酸塩がある。

【本発明化合物の製造方法】

本発明の化合物(1)は、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンと、メタンスルホン酸とを反応させる

ことにより得ることができる。

【0103】

詳しくは8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンを、有機溶媒（例えば、酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、イソプロピルアルコール、アセトニトリル）に溶解し、20℃-60℃でメタンスルホン酸を加え、析出した結晶をろ取し、乾燥させることによって得ることができる。

【0104】

メタンスルホン酸は腐食性が高く、操作に注意を要する。本工程でメタンスルホン酸を用いる場合は、原料をそのまま用いてもよいし、より安全を確保するため相応しい有機溶媒（例えば、酢酸エチル、メタノール、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタン、イソプロピルアルコール、アセトニトリル、n-ヘプタン）に溶解してから滴下しても構わない。

【0105】

メタンスルホン酸の使用量は、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジンに対して、0.5~2.2当量、好ましくは0.95~1.2当量が用いられる。

【0106】

メタンスルホン酸を加えた後、さらに有機溶媒（例えば、酢酸エチル、n-ヘプタン）を加え攪拌してから、上記結晶を得ても構わない。

【0107】

さらに、再結晶、例えば、酢酸エチルおよびメタノールの混合溶媒での再結晶を行っても構わない。

【0108】

乾燥は減圧下での乾燥または風乾であっても構わないし、常温または加温下であっても構わない。

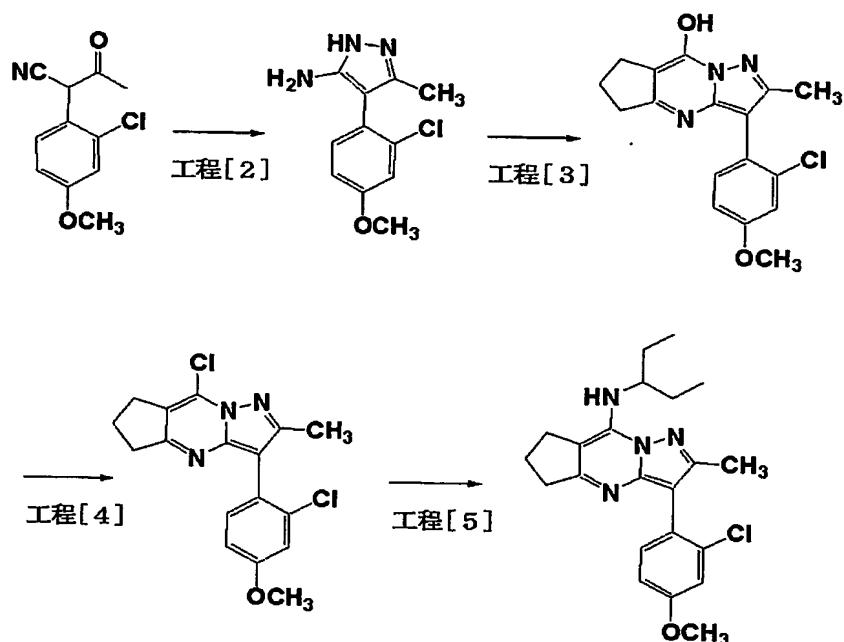
【0109】

一方、8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンは以下の反応工程式2に示す方法によって製造することができる。

[0 1 1 0]

【化 17】

反应工程式 2



[0 1 1 1]

工程 [2] は、有機溶媒（例えば、トルエン、メタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド）中、酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸）の存在下、ヒドラジン、ヒドラジン 1 水和物、あるいはヒドラジンもしくはヒドラジン 1 水和物の 60%～80 wt % の水溶液を用いて、10～60 ℃ あるいは加熱還流下で行われる。

[0 1 1 2]

工程 [3] は、酸（例えば、酢酸、硫酸、メタンスルホン酸）を溶媒として用

いて、50～100℃あるいは加熱還流下で行われる。または、有機溶媒（例えば、メタノール、エタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド、1-プロパノール、2-プロパノール、アセトニトリル等）中、酸（例えば、酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシリ酸）の存在下、50～100℃あるいは加熱還流下で行われる。

【0113】

上記反応中、有機溶媒を用いる場合の酸使用量は、酸を溶媒として反応させるときの使用量よりも、より少ない量で反応を行うことができるため、その除去が簡便であり、かつ安全に反応することができる。

【0114】

工程【4】は、有機溶媒（例えば、トルエン、1, 2-ジメトキシエタン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン）中、塩基（例えば、ピリジン、トリエチルアミン、ジメチルアニリン、ジエチルアニリン、ジメチルアミノピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、2, 6-ルチジン、2-ピコリン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、トリn-プロピルアミン、トリn-ブチルアミン）の存在下、オキシ塩化リンを用いて、70～120℃で行われる。

【0115】

工程【5】は、有機溶媒（例えば、トルエン、キシレン、1, 2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアミン、ジメチルスルホキシド、2-プロパノール、アセトニトリル）中もしくは無溶媒で、塩基（例えば、トリエチルアミン、トリメチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、N-エチルモルホリン、トリn-プロピルアミン、トリn-ブチルアミン等）の存在下もしくは非存在下、80～150℃で行われる

本明細書中の各反応において、加熱を伴なう反応は、当業者にとって明らかのように、水浴、油浴、砂浴またはマイクロウェーブを用いて行なうことができる。

【0116】

本明細書中の各反応において、反応生成物は通常の精製手段、例えば、常圧下または減圧下における蒸留、シリカゲルまたはケイ酸マグネシウムを用いた高速

液体クロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、イオン交換樹脂、スカベンジャー樹脂あるいはカラムクロマトグラフィーまたは洗浄、再結晶などの方法により精製することができる。精製は各反応ごとに行なってもよいし、いくつかの反応終了後に行なってもよい。

【0117】

【実施例】

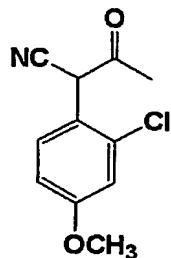
以下、実施例によって本発明を詳述するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

1-シアノ-1-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)プロパン-2-オン

【0118】

【化18】



【0119】

アルゴン雰囲気下、1-ブロモ-2-クロロ-4-メトキシベンゼン (5.4 g)、シアノアセトンナトリウム (28.2 g) およびナトリウム t-ブリトキシド (51.5 g) の1, 2-ジメトキシエタン (24.3 mL) 懸濁液に、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (7.04 g) を加え、10時間半加熱還流した。25℃まで冷却した反応溶液に、トルエン (21.6 mL) を加え、内温20-30℃で1時間攪拌した。反応溶液をろ過し、固体をトルエンで洗浄した。得られた固体を2 mol/L塩酸／トルエン混合溶媒に溶解し、分液して有機層 (300.7 g) を得た。

【0120】

有機層中の標題化合物はHPLCを用いた内部標準法により定量した。
定量値：71%；

収量：38.7g；

TLC：Rf 0.29 (n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1)；

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)。

実施例2

5-アミノ-3-メチル-4-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)ピラゾール

アルゴン雰囲気下、実施例1で製造した化合物 (38.7g) のトルエン溶液に、内温10-30℃で酢酸 (14.5mL) およびヒドラジン1水和物の60%水溶液 (17.7mL) を順次加えた。混合液を内温45-55℃で7時間攪拌した。内温10-30℃に冷却した反応溶液に、2mol/Lの塩酸を加えて分液した。水層を25%wt水酸化ナトリウムでpH 6.5-7.5にした。調整した水層に酢酸イソプロピル (216mL) を加えた。分液した有機層を減圧濃縮した。残渣を加熱し、n-ヘプタンを加えた。溶液を内温10-30℃まで冷却して、結晶が析出してから30分攪拌した。さらにn-ヘプタンを加え、1時間攪拌した。得られた結晶をろ取し、約50℃で14時間以上減圧乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (35.5g (94.8 area%); 取得率61% (2工程))を得た。

TLC：Rf 0.34 (クロロホルム：メタノール=10:1)；

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.1, 2.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.14 (s, 3H)。

実施例3

8-ヒドロキシ-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン
アルゴン雰囲気下、実施例2で製造した化合物 (26.0g) のエタノール (109mL) 溶液に、2-オキソシクロペンタンカルボン酸エチルエステル (17.3mL) を内温10-30℃で加え、さらに酢酸 (18.7mL) を加えた。混合溶液を内温80-90℃で7時間加熱還流した。反応溶液を内温55-6

5 ℃に冷却し、トルエン (109 mL) を加えた。希釈液を内温40-65 ℃で30分以上攪拌後、10-30 ℃に冷却した。析出した結晶をろ取し、約50 ℃で14時間以上減圧下乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (33.3 g (98.6 area%); 取得率92.8%)を得た。

TLC: R_f 0.59 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=50:10:1:1);

NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 12.04 (s, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.82 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.03 (m, 2H)。

実施例4

8-クロロ-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン

アルゴン雰囲気下、実施例3で製造した化合物 (300 g) のトルエン (910 mL) 懸濁液に、N, N-ジイソプロピルアミン (141 g) を加え、続いてオキシ塩化リン (419 g) を滴下した。混合液を内温80-95 ℃で9時間攪拌した。内温20-30 ℃に冷却した反応溶液を、酢酸エチルおよび水の混合溶媒に注ぎ、15分間攪拌した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、活性炭 (30 g) を入れて、1時間攪拌後ろ過した。ろ液にN, N-ジメチルアセトアミド (600 mL) を加え、減圧濃縮した。以下の物性値を有する標題化合物 (316.9 g; 100%換算) のN, N-ジメチルアセトアミド溶液は、精製することなく次工程に用いた。

TLC: R_f 0.42 (n-ヘキサン:酢酸エチル:2:1);

NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.23 (m, 2H)。

実施例5

8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]

] ピリミジン

アルゴン雰囲気下、実施例4で製造した化合物（177.6g）のN, N-ジメチルアセトアミド溶液（355mL）、トリエチルアミン（103.2g）および3-アミノペンタン（88.9g）のイソプロピルアルコール（178mL）溶液を、内温95-105℃で4時間攪拌した。内温70-80℃に冷却した反応溶液に、水を注いだ。希釈液を内温50-60℃に冷却し、結晶が析出後30分攪拌した。さらに水を注ぎ、内温20-30℃で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、得られた結晶を約50℃で14時間以上減圧下乾燥して、標題化合物の粗結晶（174g (97.4 area%)；取得率85%（2工程））を得た。

【0121】

得られた粗結晶（1.0g）のエタノール／水（3/1；2mL）溶液を、オイルバス下で加熱還流した。さらにエタノール／水（3/1；5mL）を加えた。オイルバスを外し、一晩放置した。析出した結晶をろ取し、エタノール／水（3/1）で洗浄後、約50℃で14時間以上減圧下乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物（920mg）を得た。

TLC: R_f 0.45 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

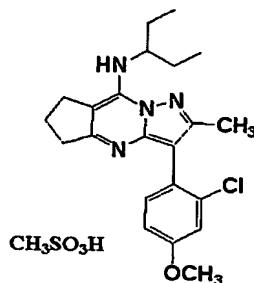
NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 6.22 (brd, J = 10.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (m, 1H), 3.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.90 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.52-1.82 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

実施例6

8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩

【0122】

【化19】



【0123】

実施例5で得られた粗結晶（71.6 g）を酢酸エチル（250 mL）に加熱溶解した。内温50℃に冷却した溶液に、99.3%メタンスルホン酸（17.3 g）を滴下した。内温30℃まで冷却した混合溶液に、n-ヘプタンを加えて25℃で30分間攪拌した。得られた結晶をろ取し、約50℃で14時間以上減圧下乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物（87.1 g (97.4 area%)；取得率98%）を粉末結晶で得た。

TLC : Rf 0.17 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

融点：約197℃；

NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 4.03-3.90 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.63-3.35 (m, 2H), 3.13 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.35-2.25 (m) and 2.34 (s) total 5H, 1.90-1.50 (m, 4H), 1.06 (t, J = 7.5 Hz) and 1.05 (t, J = 7.5 Hz) total 6H。

[結晶の物性データ]

実施例6で製造した化合物の、下記の条件で測定した粉末X線回折スペクトルを図3に、赤外線吸収（IR）スペクトルを図4に、示差走査熱量測定（DSC）のチャートを図1にそれぞれ示す。

(1)粉末X線回折スペクトル

装置：BRUKER製 BRUKER DISCOVER with GADD (C2)

ターゲット：Cu

フィルター：なし

電圧：40 kV

電流：40 mA

露光時間：5 min

(2)赤外線吸収 (IR) スペクトル

装置：日本分光製 FTIR-660 Plus / SENSIR製 DURASC
OPE

測定方法：ATR法で結晶試料をそのまま測定

分解能：4 cm⁻¹

スキャン回数：16回

(3)示差走査熱量測定 (DSC)

装置：SEIKO INSTRUMENT DSC6200

試料量：6.35 mg

試料セル：アルミニウムオープンセル

窒素ガス流量：20 ml/min

昇温速度：5 °C/min

実施例 7

8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン トシリ酸塩

実施例5で得られた粗結晶 (100 mg) をテトラヒドロフラン (0.5 mL) に加熱溶解した。60 °Cに冷却した溶液に、トシリ酸 (47.7 mg) を加えた。約25 °Cまで冷却した混合物に、メチルt-ブチルエーテル (2.5 mL) を加え、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を約50 °Cで14時間以上減圧下乾燥して、以下の物性値を有する標題化合物 (105 mg (97.6 area%); 取得率71.1%) を粉末結晶で得た。

TLC: R_f 0.38 (n-ヘキサン:酢酸エチル=2:1) ;

NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.30-7.20 (m, 1H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 4.10-3.90 (m, 1H), 3.80-3.35 (m)

and 3.72 (s) total 5H, 3.14 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.40-2.20 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.90-1.60 (m, 4H), 1.06 (t, $J = 7.5$ Hz) and 1.05 (t, $J = 7.5$ Hz) total 6H。

[製剤例]

製剤例1

以下の各成分を常法により混合した後打錠して、一錠中に 10 mg の活性成分を含有する錠剤 100 万錠を得た。

・ 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩 10 kg
・ カルボキシメチルセルロースカルシウム (崩壊剤) 2 kg
・ ステアリン酸マグネシウム (潤滑剤) 1 kg
・ 微結晶セルロース 87 kg

製剤例2

以下の各成分を常法により混合した後、除塵フィルターでろ過し、5 ml ずつアンプルに充填し、オートクレーブで加熱滅菌して、1 アンプル中 20 mg の活性成分を含有するアンプル 100 万本を得た。

・ 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩	...
... 20 kg	
・ マンニトール 200 kg
・ 蒸留水 5 l
・ 1 N 塩酸 20-30 ml

ml

【図面の簡単な説明】

【図1】 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[

1, 5-a] ピリミジン メタンスルホン酸塩の示差走査熱量測定チャートを示す。

【図2】 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン塩酸塩の示差走査熱量測定チャートを示す。

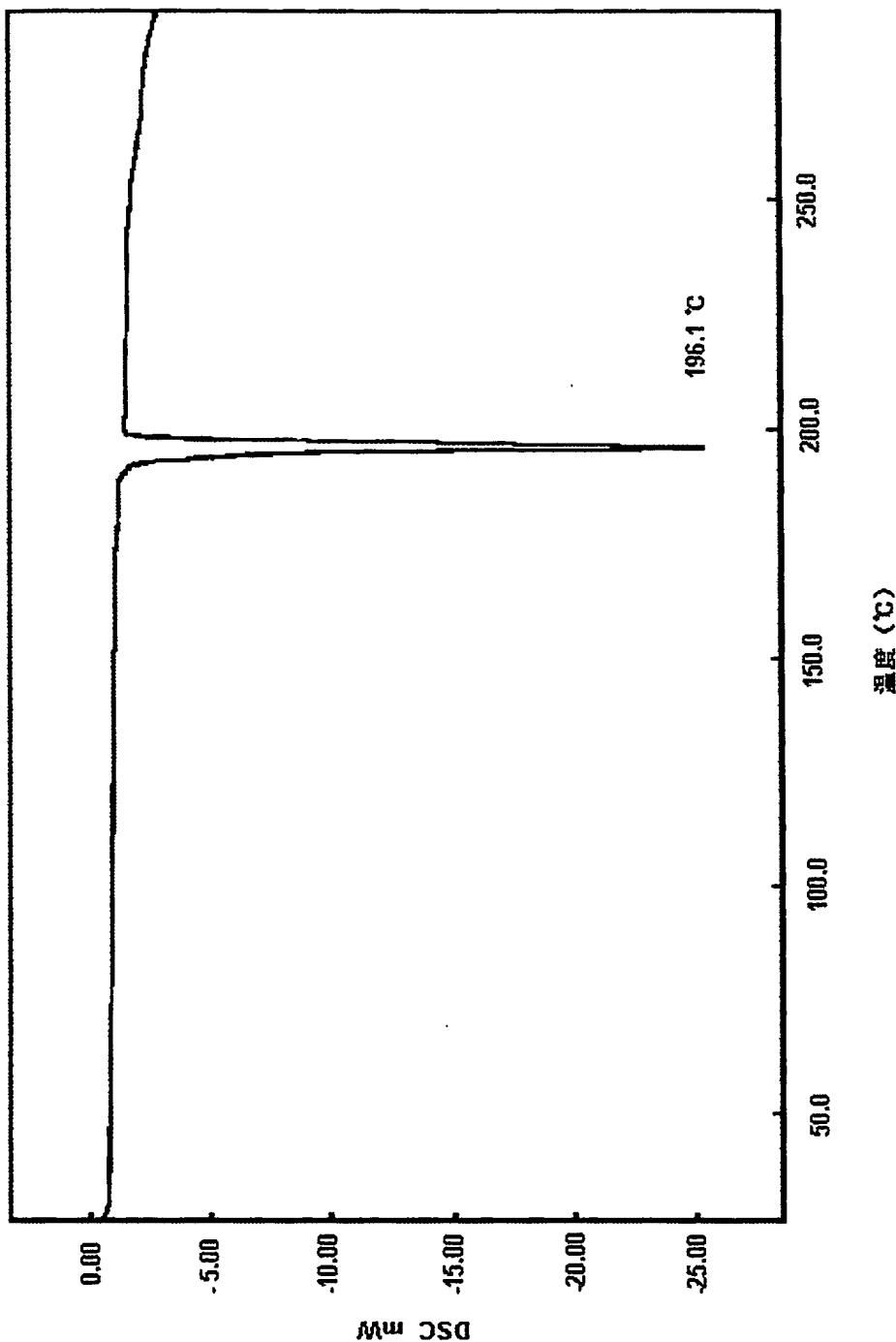
【図3】 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩の結晶の粉末X線回折スペクトルチャートを示す。

【図4】 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩の結晶の赤外線吸収(IR)スペクトルチャートを示す。

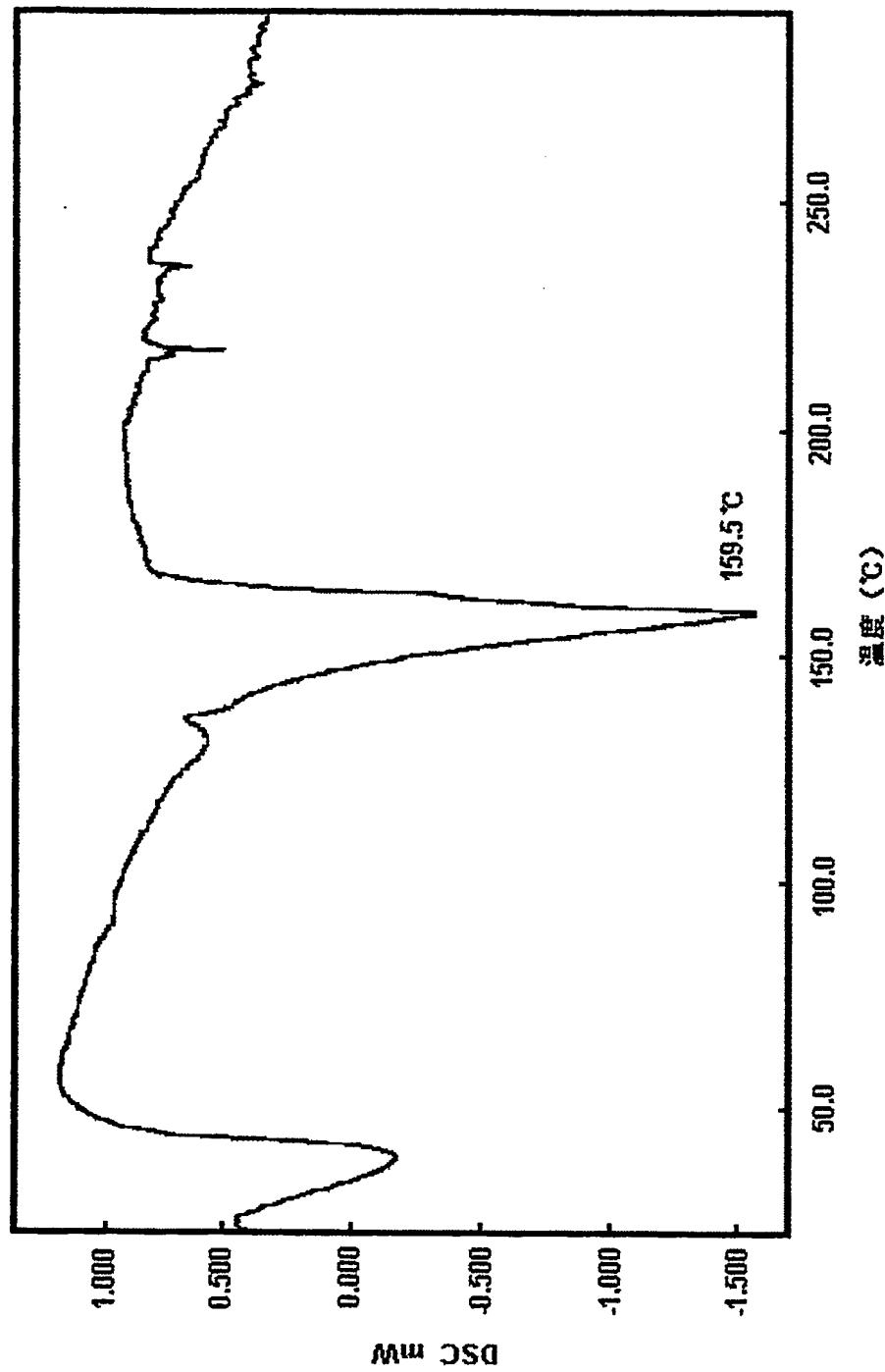
【書類名】

図面

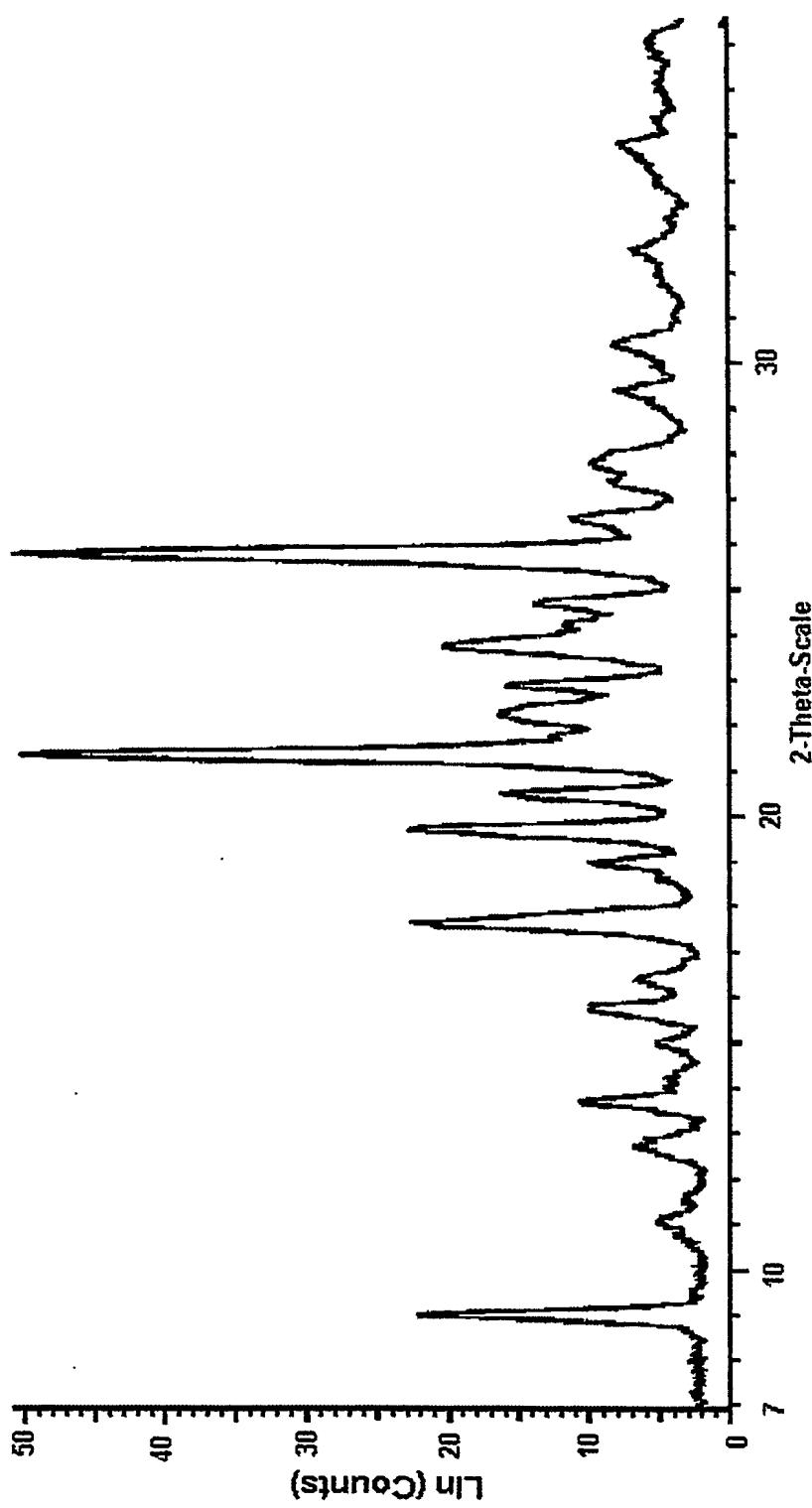
【図1】



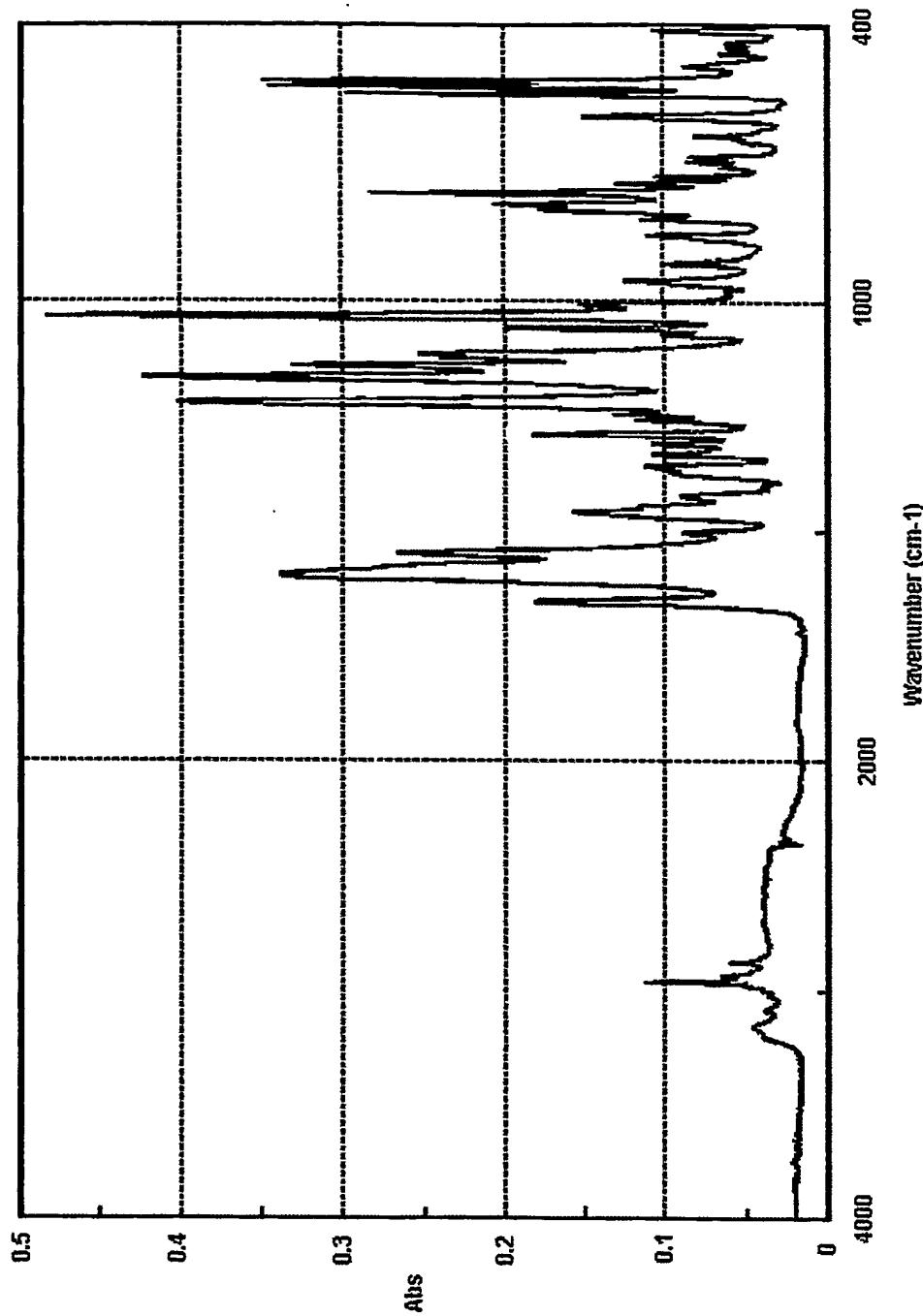
【図2】



【図3】



【図4】

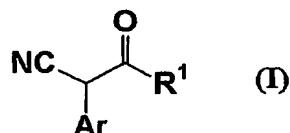


【書類名】 要約書

【要約】

【構成】 新規な 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩、その結晶、その製造方法およびその中間体の製造方法。

【効果】 8-(3-ペンチルアミノ)-2-メチル-3-(2-クロロ-4-メトキシフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン メタンスルホン酸塩は熱安定性に大変優れた化合物である。また、新規な製造方法によると中間体である一般式(I)



(Arは置換基を有していてもよいベンゼン環等を表わし、R¹はC1-8アルキル、2-8アルケニル、C2-8アルキニル等を表わす。)で示される化合物を効率的かつ高収率で製造することができる。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2003-181908
受付番号 50301061221
書類名 特許願
担当官 第五担当上席 0094
作成日 平成15年 6月26日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 6月25日

次頁無

出証特2004-3058301

特願 2003-181908

出願人履歴情報

識別番号 [000185983]

1. 変更年月日 1990年 9月 2日

[変更理由] 新規登録

住所 大阪府大阪市中央区道修町2丁目1番5号
氏名 小野薬品工業株式会社